

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 0 738 715 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
23.10.1996 Patentblatt 1996/43

(51) Int. Cl.⁶: C07D 237/04, A61K 31/50

(21) Anmeldenummer: 96105702.3

(22) Anmeldetag: 11.04.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT
SE

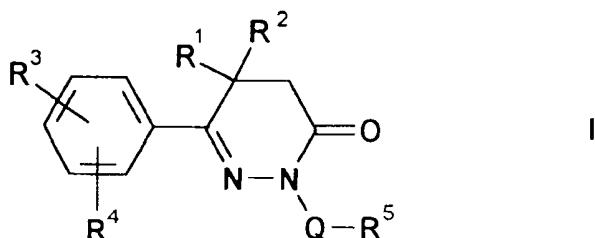
(30) Priorität: 20.04.1995 DE 19514568

(71) Anmelder: MERCK PATENT GmbH
D-64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:
• Jonas, Rochus, Dr.
64291 Darmstadt (DE)
• Wolf, Michael, Dr.
64297 Darmstadt (DE)
• Beier, Norbert, Dr.
64354 Reinheim (DE)

(54) Arylalkyl-pyridazinone

(57) Arylalkyl-pyridazinonderivate der Formel I



sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze

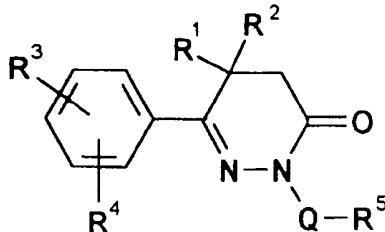
worin

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und Q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase IV-Hemmung und können zur Behandlung entzündlicher Prozesse sowie von Allergien, Asthma und Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.

EP 0 738 715 A2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander H oder A,

20 R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander -OH, -OR¹⁰, -S-R¹⁰, -SO-R¹⁰, -SO₂-R¹⁰, Hal, Methylendioxy, -NO₂, -NH₂, -NHR¹⁰ oder -NR¹⁰R¹¹,

R⁵ einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch R⁶ und/oder R⁷ substituierten Phenylrest,

25 Q fehlt oder Alkylen mit 1-6 C-Atomen,

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander -NH₂, -NR⁸R⁹, -NHR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, Hal, -CN, -OA, -COOH oder -COOA,

30 R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander H, Acyl mit 1-8 C-Atomen, das durch 1-5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann, -COOA, -SO-A, -SO₂A, -CONH₂, -CONHA, -CONA₂, -CO-COOH, -CO-COOA, -CO-CONH₂, -CO-CONHA oder -CO-CONA₂,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, das durch 1-5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann,

35 R¹⁰ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Methylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen

und

40 Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

45 Ähnliche Verbindungen sind aus DE 19502699.3 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

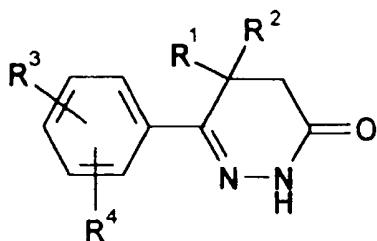
Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Phosphodiesterase IV-Hemmung und können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Die antiasthmatische Wirkung kann z.B. nach der Methode von T. Olsson, Acta allergologica 26, 438-447 (1971), bestimmt werden.

Die Verbindungen zeigen außerdem eine hemmende Wirkung auf die Bildung von TNF (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Transplantatabstoßungsreaktionen. Sie können zur Behandlung von Gedächtnisstörungen eingesetzt werden.

55 Die Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin verwendet werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

5 eine Verbindung der Formel II



II

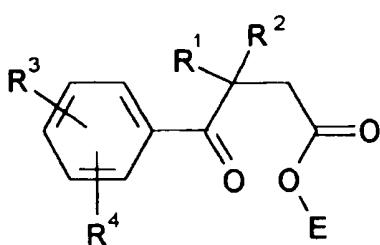
15 worin
R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III

R⁵-Q-X

III

20 worin

R⁵ und Q die angegebenen Bedeutungen haben, und
25 X Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,
umgesetzt,
oder daß man eine Verbindung der Formel IV



IV

40 worin

R¹, R², R³ und R⁴ die angegebenen Bedeutungen haben, und
45 E H oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeutet,
mit einer Verbindung der Formel V

H₂N-NH-Q-R⁵

V

50 worin

Q und R⁵ die angegebenen Bedeutungen haben,
55 umgesetzt,
oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen Rest R⁵ in einen anderen Rest R⁵ umwandelt, indem man eine Nitrogruppe reduziert, eine primäre oder eine sekundäre Aminogruppe alkyliert oder acyliert oder eine Cyangruppe hydrolysiert,
und/oder daß man gegebenenfalls eine Verbindung, die der Formel I entspricht, jedoch anstelle von R³ und/oder R⁴

1 eine oder zwei freie OH-Gruppen enthält, mit einer Verbindung der Formel R³-X bzw. R⁴-X, worin R³, R⁴ und X die angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und/oder eine Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

2 Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q und X die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

3 A bedeutet Alkyl.

4 In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1 bis 6 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, ferner bevorzugt Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl oder Isopentyl.

5 Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl oder Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch für Cycloheptyl.

6 Methylencycloalkyl hat vorzugsweise 4-8 C-Atome und steht bevorzugt für Methylencyclopropyl und Methylencyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Methylencyclopentyl und Methylencyclohexyl, ferner auch für Methylencycloheptyl.

7 Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 1-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 1-Hexenyl.

8 Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt Propylen oder Butylen.

9 Von den Resten R¹ und R² steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder Methyl bedeutet. Ferner bedeuten R¹ und R² auch zusammen bevorzugt jeweils Wasserstoff.

10 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

11 Die Reste R³ und R⁴ können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise unabhängig voneinander Hydroxy, -S-CH₃, -SO-CH₃, -SO₂CH₃, F, Cl, Br oder I oder zusammen Methylendioxy. Besonders bevorzugt stehen sie aber jeweils für Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Cyclopentoxy, oder aber für Fluor-, Difluor-, Trifluormethoxy, 1-Fluor-, 2-Fluor-, 1,2-Difluor-, 2,2-Difluor-, 1,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trifluorethoxy.

12 Der Rest R⁵ bedeutet vorzugsweise Phenyl. Der Phenylrest ist vorzugsweise ein- oder zweifach substituiert. Bevorzugte Substituenten sind Cyan, Nitro, Amino, Acetamido, Trifluoracetamido, Methoxy und/oder Chlor, ferner sind bevorzugt Methylsulfonamido, Propionylamino, 2-Methylpropionylamino, Isobutyrylamino und /oder Pivalylamino, weiter bevorzugt sind Methoxycarbonylamino, Methoxalylamino, Ureido und/oder Carboxy.

13 Q-R⁵ ist vorzugsweise Benzyl, 2-, 3- oder 4-Nitrobenzyl, 2-, 3- oder 4-Cyanbenzyl, 2-, 3- oder 4-Aminobenzyl, 2-, 3- oder 4-Acetamidobenzyl, 2-, 3- oder 4-Trifluoracetamidobenzyl, 2-, 3- oder 4-Methoxybenzyl, 2-, 3- oder 4-Chlorbenzyl, weiter bevorzugt ist 2-, 3- oder 4-Methylsulfonamidobenzyl, 2-, 3- oder 4-Propionylaminobenzyl, 2-, 3- oder 4-(2-Methylpropionylamino)-benzyl, 2-, 3- oder 4-Isobutyrylaminobenzyl, 2-, 3- oder 4-Pivalylaminobenzyl, 2-, 3- oder 4-Methoxycarbonylaminobenzyl, 2-, 3- oder 4-Ureidobenzyl, 2-, 3- oder 4-Carboxybenzyl, 2-, 3- oder 4-Methoxalylaminobenzyl, ferner bevorzugt ist 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dinitrobenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Diaminobenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Diacetamidobenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Bis(trifluoracetamido)-benzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxybenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorbenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylsulfonamidobenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dipropionylaminobenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Bis-(2-Methylpropionylamino)-benzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Diisobutyrylaminobenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxycarbonylaminobenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxalylaminobenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Diureidobenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dicarboxybenzyl.

14 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teiformeln la bis le ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

15 in la

R¹ H,
R² H oder A,
R³ OA

16 bedeuten:

17 in lb

R^1	H,
R^2	Methyl oder Ethyl,
R^3 und R^4	jeweils unabhängig voneinander OA

5 bedeuten:

in Ic

R^1	H,
R^2	Methyl oder Ethyl,
R^3	OA
R^4	mono-, di- oder trifluorsubstituiertes Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen

bedeuten:

15 in Id

R^1	H,
R^2	Methyl oder Ethyl,
R^3 und R^4	jeweils unabhängig voneinander OR ¹⁰ ,
R^5	einen ein- oder zweifach substituierten Phenylrest

bedeuten:

25 in Ie

R^1 und R^2	H,
R^3 und R^4	jeweils unabhängig voneinander OA und
R^5	einen ein- oder zweifach substituierten Phenylrest bedeuten.

30 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; insbesondere aber in der DE 195502699.3), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

35 In den Verbindungen der Formeln II und IV haben R¹, R², R³ und R⁴ die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

In den Verbindungen der Formeln III und V steht Q vorzugsweise für Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt für Propylen oder Butylen.

40 In den Verbindungen der Formel IV steht E vorzugsweise für H, Methyl oder Ethyl, ferner auch für Propyl oder Butyl. R⁵ hat in den Verbindungen der Formeln III und V die angegebenen bevorzugten Bedeutungen, während X Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet.

45 Falls X eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit 50 Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Pyridazinone der Formel II sind z.B. in Eur. J. Med. Chem. - Chim. Therapeut 9, 644-650 (1977) beschrieben.

Die Verbindungen der Formel III werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der 55 Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der 2,3,4,5-Tetrahydro-pyridazinone mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glycolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglycoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV und V in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels und bei Temperaturen wie oben beschrieben.

Die Ausgangsstoffe der Formeln IV und V sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel IV und V werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest R⁵ in einen anderen Rest R⁵ umzuwandeln, z.B. indem man Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert oder Cyangruppen zu COOH-Gruppen hydrolysiert. Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Ebenso ist es möglich, eine Verbindung, die der Formel I entspricht, jedoch anstelle von R³ und/oder R⁴ eine oder zwei freie OH-Gruppen enthält, mit einer Verbindung der Formel R³-X bzw. R⁴-X, worin R³, R⁴ sowie X die angegebenen Bedeutungen haben, umzusetzen. Die Veretherung der OH-Gruppen erfolgt nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

Verbindungen der Formel I können eine oder mehrere Asymmetriezentren enthalten. In diesem Fall liegen sie gewöhnlich in racemischer Form vor. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in ihre Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch-aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet.

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

Die Formel I umschließt alle Stereoisomeren und deren Gemische, z.B. die Racemate.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nichtchemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbfüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

10 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

15 10 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglycole, Polyethylenglycole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees,

20 15 Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel,

25 20 Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cAMP(cyclo-Adenosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Allergien, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten und Autoimmunerkrankungen finden.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische

30 30 Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

Beispiel 1

Eine Suspension von 4,70 g 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on ("A") in 150 ml THF wird mit 35 2,24 g Kalium-tert.-butylat versetzt und 30 Minuten gerührt. Man gibt 4,32 g 4-Nitrobenzylchlorid dazu und röhrt 10 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on, F. 126°.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A" mit 3-Nitrobenzylchlorid:

40 40 2-(3-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on, F. 122°;

mit 2-Nitrobenzylchlorid:

2-(2-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 2,3-Dinitrobenzylchlorid:

2-(2,3-Dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

45 45 mit 2,4-Dinitrobenzylchlorid:

2-(2,4-Dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 2-Methoxybenzylchlorid:

2-(2-Methoxybenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 4-Methoxybenzylchlorid:

2-(4-Methoxybenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

50 50 mit 2-Chlorbenzylchlorid:

2-(2-Chlorbenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 2,6-Dichlorbenzylchlorid:

2-(2,6-Dichlorbenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

55 55 mit 4-Cyanbenzylchlorid:

2-(4-Cyanbenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 4-Carboxybenzylchlorid:

2-(4-Carboxybenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on ("B") mit 4-Nitrobenzylchlorid das 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on.

Analog erhält man durch Umsetzung von "B"

mit 3-Nitrobenzylchlorid:

2-(3-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 2-Nitrobenzylchlorid:

2-(2-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 2,3-Dinitrobenzylchlorid:

2-(2,3-Dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 2,4-Dinitrobenzylchlorid:

2-(2,4-Dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 2-Methoxybenzylchlorid:

2-(2-Methoxybenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 4-Methoxybenzylchlorid:

2-(4-Methoxybenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 2-Chlorbenzylchlorid:

2-(2-Chlorbenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 2,6-Dichlorbenzylchlorid:

2-(2,6-Dichlorbenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 4-Cyanbenzylchlorid:

2-(4-Cyanbenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 4-Carboxybenzylchlorid:

2-(4-Carboxybenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on.

Beispiel 3

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 6-(3-Methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on ("B") mit 4-Nitrobenzylchlorid ("C") das 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on.

Analog erhält man durch Umsetzung von "C"

mit 6-(3-Methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 6-(3-Methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 6-(3-Difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 6-(3-Trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 6-(3-Methoxy-4-ethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-Methoxy-4-ethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 6-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 6-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Nitrobenzyl)-6-(4-methylsulfonylphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 6-(4-Methylenoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Nitrobenzyl)-6-(4-methylenoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

mit 6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on.

Beispiel 4

Eine Lösung von 4,6 g 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on in 60 ml Methanol wird in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingeengt. Man erhält nach Umkristallisation 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 184°.

Analog erhält man durch Hydrierung

von 2-(3-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(3-Aminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on, F. 140°;

von 2-(2-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(2-Aminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(2,3-Dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(2,3-Diaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(2,4-Dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(2,4-Diaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

15 von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(3-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(3-Aminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on, F. 49°;

von 2-(2-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(2-Aminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(2,3-Dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(2,3-Diaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(2,4-Dinitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(2,4-Diaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

25 von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

30 von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

35 von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-Methoxy-4-ethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-Methoxy-4-ethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

40 von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(4-methylsulfonylphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(4-methylsulfonylphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

45 von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(4-methylenoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(4-methylenoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(3-Nitrobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(3-Aminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on, F. 109°;

von 2-(4-Nitrophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

von 2-(4-Nitrophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(4-Aminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;

55 von 2-(3-Nitrobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on:

2-(3-Aminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on, F. 112°;

Beispiel 5

Zu einer gekühlten Lösung von 1,2 g NaOH in 100 ml Wasser wird unter Röhren 10 g 2-(4-Cyanbenzyl)-6-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on gegeben und 10 Stunden nachgerührt. Man erwärmt vorsichtig und leitet einen Luftstrom durch die Lösung. Anschliessend wird gekühlte Schwefelsäure und Wasser zugegeben. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 2-(4-Carboxybenzyl)-6-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on.

Beispiel 6

Eine Lösung von 3,0 g 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on ("D") und 0,75 ml Pyridin in 80 ml Dichlormethan wird mit 1,0 g Buttersäurechlorid versetzt und eine Stunde nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation erhält man 2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on, F. 148°.

Analog erhält man durch Umsetzung von "D"

mit Acetylchlorid:

2-(4-Acetamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on, F. 183°;

mit Trifluoracetylchlorid:

2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 210°;

mit Methylsulfonylchlorid:

2-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 138°;

mit Propionylchlorid:

2-(4-Propionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 176°;

mit 2,2-Dimethylpropionylchlorid:

2-(4-tert.-Butylcarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 155°;

mit Isobutyrylchlorid:

2-(4-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

mit Chlorameisensäuremethylester:

2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

mit Pivalylchlorid:

2-(4-Pivalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:

2-(4-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

mit Chlorameisensäureethylester:

2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 147°;

mit Methoxalylchlorid:

2-(4-Methoxalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

mit Chlorformamid:

2-(4-Ureidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

mit Pentanoylchlorid:

2-(4-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

mit Hexanoylchlorid:

2-(4-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

mit Pentafluorpropionylchlorid:

2-(4-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.

Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on

mit Acetylchlorid:

2-(4-Acetamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

mit Trifluoracetylchlorid:

2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 133°;

mit Methylsulfonylchlorid:

2-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

mit Propionylchlorid:

2-(4-Propionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 81°;

mit 2,2-Dimethylpropionylchlorid:

2-(4-tert.-Butylcarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

mit Butyrylchlorid:

2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 117°;

- mit Isobutyrylchlorid:
2-(4-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Chlorameisensäuremethylester:
2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 144°;
- 5 mit Pivalylchlorid:
2-(4-Pivalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
2-(4-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Chlorameisensäureethylester:
2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 154°;
- 10 mit Methoxalylchlorid:
2-(4-Methoxalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Chlorformamid:
2-(4-Ureidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 15 mit Pentanoylchlorid:
2-(4-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Hexanoylchlorid:
2-(4-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Pentafluorpropionylchlorid:
2-(4-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
- 20 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
mit Acetylchlorid:
2-(4-Acetamidobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 25 mit Trifluoracetylchlorid:
2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Methylsulfonylchlorid:
2-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Propionylchlorid:
30 2-(4-Propionylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Butyrylchlorid:
2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Isobutyrylchlorid:
2-(4-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 35 mit Chlorameisensäuremethylester:
2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Pivalylchlorid:
2-(4-Pivalylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
40 2-(4-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Chlorameisensäureethylester:
2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Methoxalylchlorid:
2-(4-Methoxalylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 45 mit Chlorformamid:
2-(4-Ureidobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Pentanoylchlorid:
2-(4-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Hexanoylchlorid:
50 2-(4-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Pentafluorpropionylchlorid:
2-(4-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
- 55 mit Acetylchlorid:
2-(4-Acetamidobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Trifluoracetylchlorid:
2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 162°;

- mit Methylsulfonylchlorid:
2-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Propionylchlorid:
2-(4-Propionylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 69°;
- 5 mit 2,2-Dimethylpropionylchlorid:
2-(4-tert.-Butylcarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 10 mit Butyrylchlorid:
2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Isobutyrylchlorid:
2-(4-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 15 mit Chlorameisensäuremethylester:
2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pivalylchlorid:
2-(4-Pivalylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 20 mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
2-(4-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 25 mit Chlorameisensäureethylester:
2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 73°;
- mit Methoxalylchlorid:
2-(4-Methoxalylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 30 mit Chlorformamid:
2-(4-Ureidobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pentanoylchlorid:
2-(4-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 35 mit Hexanoylchlorid:
2-(4-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pentafluorpropionylchlorid:
2-(4-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
- mit Acetylchlorid:
2-(4-Acetamidophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Trifluoracetylchlorid:
2-(4-Trifluoracetamidophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 40 mit Methylsulfonylchlorid:
2-(4-Methylsulfonamidophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Propionylchlorid:
2-(4-Propionylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 45 mit Butyrylchlorid:
2-(4-Butyrylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Isobutyrylchlorid:
2-(4-Isobutyrylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 50 mit Chlorameisensäuremethylester:
2-(4-Methoxycarbonylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pivalylchlorid:
2-(4-Pivalylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 55 mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
2-(4-Cyclopentylcarbamoylphenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Chlorameisensäureethylester:
2-(4-Ethoxycarbonylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Methoxalylchlorid:
2-(4-Methoxalylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Chlorformamid:
2-(4-Chloroformamido-phenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

- 2-(4-Ureidophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Pentanoylchlorid:
 2-(4-Pantanoylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Hexanoylchlorid:
 2-(4-Hexanoylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 5 mit Pentafluorpropionylchlorid:
 2-(4-Pentafluorpropionylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(3-Aminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on
- 10 mit Acetylchlorid:
 2-(3-Acetamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Trifluoracetylchlorid:
 2-(3-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 142°;
- 15 mit Methylsulfonylchlorid:
 2-(3-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Propionylchlorid:
 2-(3-Propionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 126°;
- 20 mit Butyrylchlorid:
 2-(3-Butyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Isobutyrylchlorid:
 2-(3-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Chlorameisensäuremethylester:
 2-(3-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 25 mit Pivaloylchlorid:
 2-(3-Pivaloylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
 2-(3-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Chlorameisensäureethylester:
 2-(3-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 54°;
- 30 mit Methoxalylchlorid:
 2-(3-Methoxalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Chlorformamid:
 2-(3-Ureidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Pentanoylchlorid:
 2-(3-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 35 mit Hexanoylchlorid:
 2-(3-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Pentafluorpropionylchlorid:
 2-(3-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
- 40 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
 mit Acetylchlorid:
 2-(4-Acetamidobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Trifluoracetylchlorid:
 2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 45 mit Methylsulfonylchlorid:
 2-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Propionylchlorid:
 2-(4-Propionylaminobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 50 mit Butyrylchlorid:
 2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Isobutyrylchlorid:
 2-(4-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Chlorameisensäuremethylester:
 2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 55 mit Pivaloylchlorid:
 2-(4-Pivaloylaminobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:

- 2-(4-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Chlorameisensäureethylester:
 2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Methoxalylchlorid:
 2-(4-Methoxalylaminobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Chlorformamid:
 2-(4-Ureidobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Pentanoylchlorid:
 2-(4-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Hexanoylchlorid:
 2-(4-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Pentafluorpropionylchlorid:
 2-(4-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
 mit Acetylchlorid:
 2-(4-Acetamidobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Trifluoracetylchlorid:
 2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Methylsulfonylchlorid:
 2-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Propionylchlorid:
 2-(4-Propionylaminobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Butyrylchlorid:
 2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Isobutyrylchlorid:
 2-(4-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Chlorameisensäuremethylester:
 2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Pivalylchlorid:
 2-(4-Pivalylaminobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
 2-(4-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Chlorameisensäureethylester:
 2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Methoxalylchlorid:
 2-(4-Methoxalylaminobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Chlorformamid:
 2-(4-Ureidobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Pentanoylchlorid:
 2-(4-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Hexanoylchlorid:
 2-(4-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Pentafluorpropionylchlorid:
 2-(4-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3-difluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
 mit Acetylchlorid:
 2-(4-Acetamidobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Trifluoracetylchlorid:
 2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Methylsulfonylchlorid:

- 2-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 mit Propionylchlorid:
 2-(4-Propionylaminobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Butyrylchlorid:
 2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Isobutyrylchlorid:
 2-(4-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Chlorameisensäuremethylester:
 2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-
 10 3-on;
- mit Pivalylchlorid:
 2-(4-Pivalylaminobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
 2-(4-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-
 15 3-on;
- mit Chlorameisensäureethylester:
 2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-
 on;
- mit Methoxalychlorid:
 2-(4-Methoxalylaminobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 20 mit Chlorformamid:
 2-(4-Ureidobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pentanoylchlorid:
 2-(4-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 25 mit Hexanoylchlorid:
 2-(4-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pentafluorpropionylchlorid:
 2-(4-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrida-
 zin-3-on.
- 30 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-
 tetrahydro-pyridazin-3-on
 mit Acetylchlorid:
 2-(4-Acetamidobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Trifluoracetylchlorid:
 35 2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Methylsulfonylchlorid:
 2-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Propionylchlorid:
 40 2-(4-Propionylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Butyrylchlorid:
 2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Isobutyrylchlorid:
 45 2-(4-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Chlorameisensäuremethylester:
 50 2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-
 on;
- mit Pivalylchlorid:
 55 2-(4-Pivalylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
 2-(4-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-
 on;
- mit Chlorameisensäureethylester:
 2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-
 on;
- mit Methoxalychlorid:
 2-(4-Methoxalylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Chlorformamid:
 2-(4-Ureidobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pentanoylchlorid:

- 2-(4-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Hexanoylchlorid:
2-(4-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pentafluorpropionylchlorid:
5 2-(4-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-fluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
mit Acetylchlorid:
10 2-(4-Acetamidobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Trifluoracetylchlorid:
2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Methylsulfonylchlorid:
2-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
15 mit Propionylchlorid:
2-(4-Propionylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Butyrylchlorid:
2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Isobutyrylchlorid:
20 2-(4-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Chlorameisensäuremethylester:
2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Pivalylchlorid:
25 2-(4-Pivalylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
2-(4-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Chlorameisensäureethylester:
30 2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Methoxalylchlorid:
2-(4-Methoxalylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Chlorformamid:
35 2-(4-Ureidobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Pentanoylchlorid:
2-(4-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Hexanoylchlorid:
2-(4-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
40 mit Pentafluorpropionylchlorid:
2-(4-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-difluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
mit Acetylchlorid:
45 2-(4-Acetamidobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Trifluoracetylchlorid:
2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Methylsulfonylchlorid:
50 2-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Propionylchlorid:
2-(4-Propionylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Butyrylchlorid:
2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
55 mit Isobutyrylchlorid:
2-(4-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Chlorameisensäuremethylester:
2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

- mit Pivalylchlorid:
 2-(4-Pivalylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
 2-(4-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 5 mit Chlorameisensäureethylester:
 2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Methoxalychlorid:
 2-(4-Methoxalyaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 10 mit Chlorformamid:
 2-(4-Ureidobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pentanoylchlorid:
 2-(4-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 15 15 mit Hexanoylchlorid:
 2-(4-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pentafluorpropionylchlorid:
 2-(4-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3-methoxy-4-trifluormethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
- 20 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 120°
- mit Acetylchlorid:
 2-(4-Acetamidobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 170°;
- 25 mit Trifluoracetylchlorid:
 2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Methylsulfonylchlorid:
 2-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Propionylchlorid:
 2-(4-Propionylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 30 30 mit Butyrylchlorid:
 2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Isobutyrylchlorid:
 2-(4-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Chlorameisensäuremethylester:
 2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 35 mit Pivalylchlorid:
 2-(4-Pivalylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
 2-(4-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 40 40 mit Chlorameisensäureethylester:
 2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 128°;
- mit Methoxalychlorid:
 2-(4-Methoxalyaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Chlorformamid:
 2-(4-Ureidobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 45 45 mit Pentanoylchlorid:
 2-(4-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Hexanoylchlorid:
 2-(4-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 50 50 mit Pentafluorpropionylchlorid:
 2-(4-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
- mit Acetylchlorid:
 2-(4-Acetamidobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 55 mit Trifluoracetylchlorid:
 2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Methylsulfonylchlorid:
 2-(4-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;

- mit Propionylchlorid:
2-(4-Propionylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit 2,2-Dimethylpropionylchlorid:
2-(4-tert.-Burylcarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 5 mit Butyrylchlorid:
2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Isobutyrylchlorid:
2-(4-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Chlorameisensäuremethylester:
2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 10 mit Pivalylchlorid:
2-(4-Pivalylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
2-(4-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 15 mit Chlorameisensäureethylester:
2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Methoxalychlorid:
2-(4-Methoxalyaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Chlorformamid:
2-(4-Ureidobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 20 mit Pentanoylchlorid:
2-(4-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Hexanoylchlorid:
2-(4-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 25 mit Pentafluorpropionylchlorid:
2-(4-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminophenethyl)-6-(3,4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
- mit Acetylchlorid:
2-(4-Acetamidophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 30 mit Trifluoracetylchlorid:
2-(4-Trifluoracetamidophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Methylsulfonylchlorid:
2-(4-Methylsulfonamidophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 35 mit Propionylchlorid:
2-(4-Propionylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Butyrylchlorid:
2-(4-Butyrylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Isobutyrylchlorid:
2-(4-Isobutyrylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 40 mit Chlorameisensäuremethylester:
2-(4-Methoxycarbonylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pivalylchlorid:
2-(4-Pivalylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 45 mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
2-(4-Cyclopentylcarbamoylphenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Chlorameisensäureethylester:
2-(4-Ethoxycarbonylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Methoxalychlorid:
2-(4-Methoxalyaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 50 mit Chlorformamid:
2-(4-Ureidophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pentanoylchlorid:
2-(4-Pantanoylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 55 mit Hexanoylchlorid:
2-(4-Hexanoylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- mit Pentafluorpropionylchlorid:
2-(4-Pentafluorpropionylaminophenethyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.

- Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(3-Aminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
 - mit Acetylchlorid:
2-(3-Acetamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on, F. 105°;
 - 5 mit Trifluoracetylchlorid:
2-(3-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 136°;
 - mit Methylsulfonylchlorid:
2-(3-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 177°;
 - mit Propionylchlorid:
2-(3-Propionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 152°;
 - 10 mit 2,2-Dimethylpropionylchlorid:
2-(3-tert.-Butylcarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - mit Butyrylchlorid:
2-(3-Butyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - 15 mit Isobutyrylchlorid:
2-(3-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - mit Chlorameisensäuremethylester:
2-(3-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - mit Pivalylchlorid:
2-(3-Pivalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - 20 mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:
2-(3-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - mit Chlorameisensäureethylester:
2-(3-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 179°
 - 25 mit Methoxalylchlorid:
2-(3-Methoxalylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - mit Chlorformamid:
2-(3-Ureidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - mit Pentanoylchlorid:
2-(3-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - 30 mit Hexanoylchlorid:
2-(3-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - mit Pentafluorpropionylchlorid:
2-(3-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.
 - 35 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(3-Aminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
 - mit Acetylchlorid:
2-(3-Acetamidobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - mit Trifluoracetylchlorid:
2-(3-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 70°;
 - 40 mit Methylsulfonylchlorid:
2-(3-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - mit Propionylchlorid:
2-(3-Propionylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 113°;
 - 45 mit 2,2-Dimethylpropionylchlorid:
2-(3-tert.-Butylcarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - 50 mit Butyrylchlorid:
2-(3-Butyrylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - mit Isobutyrylchlorid:
2-(3-Isobutyrylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - mit Chlorameisensäuremethylester:
2-(3-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - 55 mit Pivalylchlorid:
2-(3-Pivalylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
 - mit Cyclopentancarbonsäurechlorid:

- 2-(3-Cyclopentylcarbamoylbenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Chlorameisensäureethylester:
- 5 2-(3-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on, F. 153°;
- mit Methoxalylchlorid:
2-(3-Methoxalylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Chlorformamid:
2-(3-Ureidobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
- 10 mit Pentanoylchlorid:
2-(3-Pantanoylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Hexanoylchlorid:
2-(3-Hexanoylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on;
mit Pentafluorpropionylchlorid:
2-(3-Pentafluorpropionylaminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-on.

Beispiel 7

- 20 Eine Lösung von 2,4 g 3-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-propionsäure in 100 ml Eisessig wird mit 1,7 g p-Nitrobenzylhydrazin versetzt und 2 Stunden bei 100° gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-(4-Nitrobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on, F. 126°.
Analog erhält man durch Umsetzung von 3-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-propionsäure mit 4-Nitrophenylhydrazin 2-(4-Nitrophenyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on.
- 25 Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

- 30 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

- 35 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

- 40 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

- 45 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

- 50 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

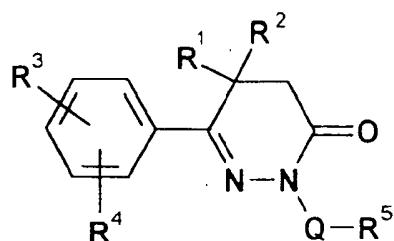
- 55 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche**1. Verbindungen der Formel I**

I

worin

R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander H oder A,

R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander -OH, -OR¹⁰, -S-R¹⁰, -SO-R¹⁰, -SO₂-R¹⁰, Hal, Methylendioxy, -NO₂, -NH₂, -NHR¹⁰ oder -NR¹⁰R¹¹,

R⁵ einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch R⁶ und/oder R⁷ substituierten Phenylrest,

Q fehlt oder Alkylen mit 1-6 C-Atomen,

R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander -NH₂, -NR⁸R⁹, -NHR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NO₂, Hal, -CN, -OA, -COOH oder -COOA,

R⁸ und R⁹ jeweils unabhängig voneinander H, Acyl mit 1-8 C-Atomen, das durch 1-5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann, -COOA, -SO-A, -SO₂A, -CONH₂, -CONHA, -CONA₂, -CO-COOH, -CO-COOA, -CO-CONH₂, -CO-CONHA oder -CO-CONA₂,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, das durch 1-5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann,

R¹⁰ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Methylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen

und

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

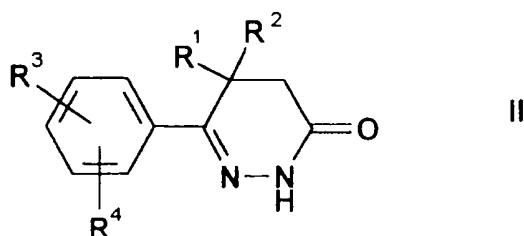
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

2. Ein Enantiomer einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1.

3.

- a) 2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;
 - b) 2-(3-Methylsulfonamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;
 - c) 2-(3-Acetamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;
 - d) 2-(4-Trifluoracetamidobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;
 - e) 2-(4-Ethoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;
 - f) 2-(4-Methoxycarbonylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on;
 - g) 2-(4-Butyrylaminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin
 R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III

35 R⁵-Q-X

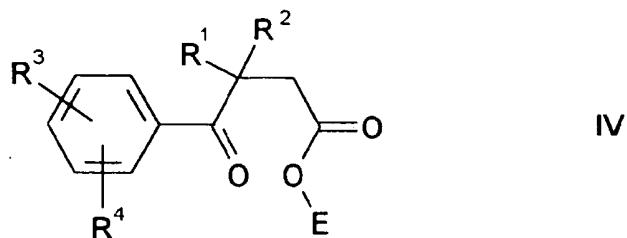
三

worin

R^5 und Q die angegebenen Bedeutungen haben, und

40 X Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet

umsetzt,
oder daß man eine Verbindung der Formel IV



worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die angegebenen Bedeutungen haben, und

5 E H oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeutet,

10 mit einer Verbindung der Formel V



V

worin

10 Q und R^5 die angegebenen Bedeutungen haben,

15 umsetzt,

oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen Rest R^5 in einen anderen Rest R^5 umwandelt, indem man eine Nitrogruppe reduziert, eine primäre oder eine sekundäre Aminogruppe alkyliert oder acyliert oder eine Cyanogruppe hydrolysiert,

20 15 und/oder daß man gegebenenfalls eine Verbindung, die der Formel I entspricht, jedoch anstelle von R^3 und/oder R^4 eine oder zwei freie OH-Gruppen enthält, mit einer Verbindung der Formel $\text{R}^3\text{-X}$ bzw. $\text{R}^4\text{-X}$, worin R^3 , R^4 und X die angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und/oder eine Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

25 20 5. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

25 6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

30 7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Krankheiten.

35 8. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.

35 10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

40

45

50

55

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 738 715 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
17.06.1998 Patentblatt 1998/25

(51) Int. Cl.⁶: C07D 237/04, A61K 31/50

(43) Veröffentlichungstag A2:
23.10.1996 Patentblatt 1996/43

(21) Anmeldenummer: 96105702.3

(22) Anmeldetag: 11.04.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT
SE

Benannte Erstreckungsstaaten:
LT LV SI

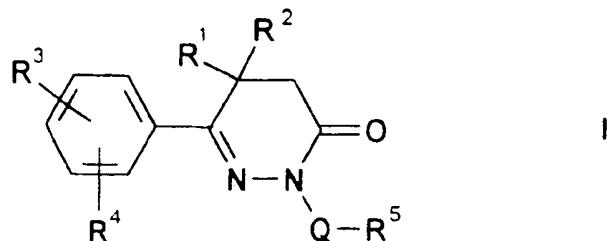
(30) Priorität: 20.04.1995 DE 19514568

(71) Anmelder: MERCK PATENT GmbH
64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:
• Jonas, Rochus, Dr.
64291 Darmstadt (DE)
• Wolf, Michael, Dr.
64297 Darmstadt (DE)
• Beier, Norbert, Dr.
64354 Reinheim (DE)

(54) Arylalkyl-pyridazinone

(57) Arylalkyl-pyridazinonderivate der Formel I



sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze
worin

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und Q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase IV-Hemmung und können zur Behandlung entzündlicher Prozesse sowie von Allergien, Asthma und Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 96 10 5702

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
A	EP 0 412 814 A (GLAXO INC.) * Seite 2, Zeile 1 - Zeile 9 * * Seite 10, Zeile 51 - Seite 13, Zeile 7 * * Ansprüche 1,10-12 * ---	1,6-9	C07D237/04 A61K31/50
A,P	EP 0 667 158 A (NIPPON SODA CO., LTD.) * Seite 4, Tabelle I; Seite 9, Zeile 15 - Zeile 43 *	1,6-9	
A	& WO 94 09784 A ---		
A	EP 0 279 283 A (MERCK PATENT GMBH) * Ansprüche 1,4-7 *	1,5-7,9	
A	DE 28 45 456 A (MERCK PATENT GMBH) * Ansprüche 1,4,5 *	1,5,6	
A	EP 0 175 363 A (CASSELLA AG) * Ansprüche 1,12,13 *	1,5,6	
A	EP 0 129 791 A (CASSELLA AG) * Ansprüche 1,11 *	1,6	
A	EP 0 186 484 A (WARNER-LAMBERT CO.) * Ansprüche 1,7,8 *	1,6,7	
		-/-	
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)			
C07D			
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Die Recherchenabteilung ist der Auffassung, daß die vorliegende Anmeldung, bzw. einige oder alle Ansprüche, den Vorschriften des EPÜ in einem solchen Umfang nicht entsprechen, daß sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik für folgende Ansprüche nicht, bzw. nur teilweise, möglich sind:</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
BERLIN	26. März 1998	Hass, C	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : Alters Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldeatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtbürokratische Offenbarung P : Zwischenliteratur			



Europäisches
Patentamt

**EUROPÄISCHER
TEILRECHERCHENBERICHT**

Nummer der Anmeldung

EP 96 10 5702

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	
A,D	L. PITARCH ET AL.: EUR. J. MED. CHEM. - CHIMICA THERAPEUTICA, Bd. 9, Nr. 6, 1974, Seiten 644-50, XP000612184 * Seite 645, Tabelle II * ---	1	
L	DE 195 02 699 A (MERCK PATENT GMBH) 1.August 1996 (Dokument in der Anmeldung genannt, sehr ähnlicher Gegenstand, jedoch wegen des Veröffentlichungsdatums nicht zum Stand der Technik gehörend) -----		RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)



Europäisches
Patentamt

UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE
ERGÄNZUNGSBLETT C

Nummer der Anmeldung
EP 96 10 5702

Vollständig recherchierte Ansprüche:
1-9

Nicht recherchierte Ansprüche:
10

Grund für die Beschränkung der Recherche (nicht patentfähige
Erfindung(en)):

Artikel 52 (4) EPÜ - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des
menschlichen oder tierischen Körpers

Bemerkung : Obwohl der Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung
des menschlichen/tierischen Körpers beziehen (Artikel 52(4) EPÜ), wurde
die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten
Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.